

13



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

11

Veröffentlichungsnummer:

**0 259 749
A1**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 87112712.2

51 Int. Cl. 4: A61K 9/20, A61K 9/70

22 Anmeldetag: 01.09.87

30 Priorität: 09.09.86 DE 3630603

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
16.03.88 Patentblatt 88/11

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-2000 Hamburg 63(DE)

72 Erfinder: Schmidt, Wolfgang, Dr.
Reembroden 44
D-2000 Hamburg 63(DE)

74 Vertreter: UEXKÜLL & STOLBERG
Patentanwälte
Beselerstrasse 4
D-2000 Hamburg 52(DE)

54 Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder dergleichen sowie Verfahren zu deren Herstellung.

57 Eine neue Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder andere Wirkstoffe besteht aus einem Trägermaterial in Form eines Releasepapiers, eines Releasefilms oder einer Releasefolie, die einseitig mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung versehen ist, welche nach Vorzerlegung in Dosisseinheiten von dem Trägermaterial dosisweise abziehbar ist. Die abgezogenen wirkstoffhaltigen Abschnitte eignen sich insbesondere als orale Arzneimittel.

EP 0 259 749 A1

Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder dergleichen sowie Verfahren zu deren Herstellung

Arzneimittel können in Form von Pulvern, Tropflösungen oder Säften oral verabreicht werden. Da bei diesen Abgabeformen eine genaue Dosierung jedoch schwierig ist, werden vom Hersteller dosierte Applikationsformen wie Tabletten, Dragees oder Kapseln generell bevorzugt. Auch Reagentien und andere Wirkstoffe, z.B. Süßstoffe, werden für eine genaue dosierte Anwendung häufig tablettiert. Die Herstellungstechnik für Tabletten, Dragees, Kapseln und dergleichen ist zwar weitgehend ausgereift, doch sind eine Reihe von systembedingten Nachteilen nicht zu übersehen.

Für niedrig dosierte Wirkstoffe muß ein großer Anteil an Hilfsstoffen zugesetzt werden, um zu einer handhabbaren Größe der Einzeldosis zu gelangen. Weiterhin ist eine genaue Kennzeichnung einzelner Tabletten oder Dragees praktisch nicht möglich. Es haben sich deshalb Durchdrückpackungen durchgesetzt, welche eine Mehrzahl von Tabletten, Dragees oder auch Kapseln enthalten und welche mit den notwendigen Informationen, insbesondere dem Namen des Präparates bedruckt sind. Die Herstellung solcher Verpackungen erfordert naturgemäß einen zusätzlichen Arbeitsgang und es werden Umverpackungen in Form von Faltschachteln benötigt, welche ein beträchtliches Leervolumen aufweisen und dadurch zusätzlich Lagerraum beanspruchen. Ein besonders gravierender Nachteil von Dragees und Kapseln besteht darin, daß eine Zerteilung praktisch unmöglich ist, die kleinste Dosis somit vorgegeben ist. Auch bei Tabletten ist eine genaue Zerteilung schwierig, lediglich größere Tabletten mit einer Kerbe als Sollbruchstelle lassen sich allenfalls teilen, wobei häufig ungleichgroße Bruchstücke entstehen.

Es sind bereits Versuche zur Schaffung einer neuen Darreichungsform für die orale Verabreichung von Arzneimitteln bekannt geworden, welche aus wirkstoffhaltigen Folien bestehen. Gemäß der BE-PS 637 363 wird ein papierartiges Trägermaterial aus unlöslichen Zellulosefasern mit einer Wirkstofflösung getränkt bzw. beschichtet und eine Dosierung durch Perforation der Trägerfolie nach Art eines Briefmarkenbogens erreicht. Aus den DE-OS 24 32 925 und 24 49 865 ist es bekannt, Arzneimittelwirkstoffe in Folienbildner einzuarbeiten, bei denen es sich vorzugsweise um wasserlösliche Verbindungen wie Methyl- und Ethylzellulose, insbesondere aber Hydroxypropylzellulose, Hydroxyethylzellulose oder Methylhydroxypropylzellulose handelt. Auch die so erhaltenen wirkstoffhaltigen Folien lassen sich zur Dosierung durch Perforation in einzelne Abschnitte aufteilen.

Diese Vorschläge haben keinen Eingang in die Praxis gefunden und in dem neuesten Lehrbuch der "Arzneiformenlehre" von P.H. List, 4. Auflage, Stuttgart, 1985, finden sie keine Erwähnung. Dies beruht ersichtlich darauf, daß die bislang bekanntgewordenen Vorschläge es nicht ermöglichen, die geforderte Gewichtskonstanz und gleichmäßige Wirkstoffverteilung zu erreichen, welche heute gefordert werden. Die Ph. Eur. setzt zum Beispiel Maßstäbe für die Gleichförmigkeit des Gewichtes einzeldosierter Arzneiformen, wobei diese dem jeweiligen Durchschnittsgewicht entsprechend nach höchstzulässigen Abweichungen in % gestaffelt sind. Die Forderung liegt im allgemeinen bei ± 5 bis max. 10%. Entsprechende Werte für feste Arzneiformen bestehen auch hinsichtlich anderer Parameter wie Zerfallzeit und Lösungsgeschwindigkeit.

Die oben erwähnten Vorschläge des Standes der Technik führen zu Produkten ungenügender Akzeptanz durch die Patienten (Papierabschnitte lassen sich nur schlecht einnehmen) und erlauben keine exakte Dosierung pro Flächeneinheit, wie sie unbedingt gefordert werden muß. Bei Inkorporieren des Wirkstoffes in eine Folie bereitet nicht nur die genaue Dosierung Schwierigkeiten, sondern ein wesentlicher weiterer Nachteil besteht darin, daß für jeden Wirkstoff eine entsprechende Folie gesondert hergestellt werden muß, so daß die Wirtschaftlichkeit des Herstellungsverfahrens nicht gegeben ist.

Der Erfindung liegt demgegenüber die Aufgabe zugrunde, eine "zweidimensionale" Darreichungs- und Dosierungsform zu schaffen, welche die genannten Nachteile nicht aufweist, sich leicht herstellen läßt und mit großer Flexibilität an die Anforderungen des Marktes und verschiedener Wirkstoffe angepaßt werden kann.

Gegenstand der Erfindung ist eine Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder dergleichen in Form eines folienförmigen Trägermaterials mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, wobei diese Darreichungsform dadurch gekennzeichnet ist, daß das Trägermaterial ein Release-Papier, ein Release-Film oder eine Release-Folie ist und daß das Trägermaterial einseitig mit der wirkstoffhaltigen Beschichtung versehen ist, welche nach Vorzerteilung in Dosiseinheiten von dem Trägermaterial dosisweise abziehbar ist.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform weist mehrere wesentliche Vorteile auf:

-Da der Träger im Gegensatz zu den vorbekannten Ausführungsformen keinen Teil der Darreichungsform bildet, kann er die erforderliche Festig-

keit aufweisen, ohne die Akzeptanz des Arzneimittels durch Patienten zu beeinträchtigen,

-die wirkstoffhaltige Schicht kann bei hochwirksamen Arzneimitteln sehr dünn sein, da das Trägermaterial die mechanische Festigkeit gewährleistet,

-mit Hilfe moderner Auftragverfahren läßt sich die wirkstoffhaltige Beschichtung mit konstanter Schichtdicke aufbringen, so daß die erforderlichen Toleranzen eingehalten werden können,

-falls eine Sterilisierung erforderlich ist, kann diese wegen der geringen Schichtdicke problemlos mittels Strahlenbehandlung erreicht werden,

-der Träger läßt sich auf der Vorder- und insbesondere der Rückseite mit verschiedenen Informationen bedrucken,

-aufgrund der relativ großen Fläche von beispielsweise 4 bis 10 cm² lassen sich ausführliche Informationen für den Benutzer auf das unbeschichtete Trägermaterial oder auch nachträglich aufdrucken,

-die Dosiseinheiten lassen sich durch entsprechende Vorzerteilung flexibel gestalten, so daß für verschiedene Dosierungen (z.B. für Erwachsene und Kinder) nur ein Produkt hergestellt werden muß; die Vorzerteilung kann ggf. auch erst in der Apotheke oder im Krankenhaus nach ärztlichen Angaben vorgenommen werden.

Mit den vorbekannten Darreichungsformen in Folienform hat die erfindungsgemäße Darreichungsform darüberhinaus den Vorteil des äußerst geringen Platzbedarfes gemeinsam. Statt Falt-schachteln können daher beispielsweise Taschen oder Beutel aus Kunststoffolie oder kunststoffbeschichtetem Papier verwendet werden, in welche das Produkt eingesiegelt wird, ähnlich wie feuchte Erfrischungstücher.

Als Trägermaterialien eignen sich die verschiedensten Materialien, beispielsweise Papiere mit einem Gewicht von etwa 80 bis 120, vorzugsweise 100 g/m², Kunststofffilme bzw. -folien auf Basis von Polyethylen, Polyvinylchlorid, Polyvinylidenchlorid, Polyester und anderen indifferenten Polymeren oder dünne Metallfolien, beispielsweise solche aus Aluminium. Bevorzugt werden siliconisierte Papiere, welche in unterschiedlichen Qualitäten im Handel erhältlich sind, und welche insbesondere zur Abdeckung von selbstklebenden Produkten wie Pflastern, Klebebändern oder Haftetiketten Verwendung finden. Die an sich auch geeigneten mit Wachs oder Paraffin beschichteten Release-Papiere sind dagegen in der Praxis weitgehend durch die mit inerten Siliconen beschichteten Papiere ersetzt worden. Bei einem Auftrag der wirkstoffhaltigen Beschichtung auf nur eine Seite der Trägerfolie reicht es aus, wenn nur diese mit einer

nicht haftenden Beschichtung versehen ist. Die Rückseite sollte dagegen vorzugsweise so beschaffen sein, daß sie mit Informationen unterschiedlicher Art gut und dauerhaft bedruckbar ist.

Die Möglichkeit der vorder- und rückseitigen Bedruckung ist ein besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Darreichungsform. Beispielsweise können die Kennzeichnung, Angaben über die Inhaltsstoffe sowie Dosierungsangaben aufgedruckt werden. Gegebenenfalls läßt sich sogar der ganze Inhalt eines Beipackzettels rückseitig aufdrucken mit der Folge, daß ein separater Beipackzettel, der auch häufig verlorengeht, überflüssig wird. Bei Arzneimitteln, welche regelmäßig genommen werden müssen, beispielsweise bei hormonalen Kontrazeptiva, kann der gesamte Verabreichungsplan so angebracht werden, daß eine einfache Einnahmekontrolle gewährleistet ist. Da die einzelnen Dosiseinheiten von dem Träger abgezogen werden, bleibt dieser bis zum vollständigen Aufbrauch des Arzneimittels erhalten und es gehen keine der aufgedruckten Informationen verloren.

Für die wirkstoffhaltige Beschichtung findet vorzugsweise eine wässrige Beschichtungsmasse Verwendung, die physiologisch inert ist und deren Einzelkomponenten für Arzneimittel bzw. Lebensmittel geeignet sind. Dabei handelt es sich zum einen um wasserlösliche Quellstoffe in der Art polymerer Filmbildner, vorzugsweise Gelatine, Zellulosen oder Hemizellulosen, quellende oder lösliche Stärken. Vorzugsweise werden ferner Weichmacher zugesetzt, insbesondere mehrwertige Alkohole wie Glycerin oder Sorbitol. Zur Einstellung der erwünschten Viskosität der Beschichtungsmasse, welche etwa die Konsistenz eines Schleimes aufweist, finden polymere Quellstoffe Verwendung, vorzugsweise Alginat, Pectine, Chitine, Lecithine oder Polyethylenglykole. Diese letzteren Stoffe können gleichzeitig als Haftvermittler dienen. Andererseits können auch wasserlösliche Gumme oder Gummi arabicum zugesetzt werden, um die Haftung der Beschichtung auf dem Trägermaterial zu verbessern. Schließlich können noch Konservierungsmittel wie z.B. p-Hydroxybenzoesäureester, Farbstoffe (Lebensmittelfarbstoffe), Pigmente wie Titandioxid oder Aroma- und Süßstoffe zugesetzt werden.

Coatingmassen mit einem Wassergehalt von ungefähr 50% und einer Viskosität von etwa 30 bis zu 10000 cPs haben sich als besonders geeignet erwiesen. Die Rezeptur und Herstellung ähnelt derjenigen eines Arzneimittelsaftes, in welchem der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffkombination gelöst oder gleichmäßig dispergiert wird. Die Beschichtungsmasse muß ausreichende Homogenität und galenische Stabilität aufweisen, damit ein gleichmäßiger Wirkstoffgehalt der fertigen Beschichtung sichergestellt ist.

Folgende Rahmenrezeptur hat sich bewährt:

Gelatine	8 bis 10 g
Stärke	3 bis 8 g
Glycerin	1 bis 2 g
Wasser	30 bis 50 g

In dieser Grundmasse wird der Wirkstoff gelöst bzw. dispergiert. Im Fall der Verwendung einer Dispersion muß der Wirkstoff für eine gleichmäßige Verteilung äußerst feinteilig sein. Vorzugsweise liegt die mittlere Teilchengröße im Bereich von etwa 1 bis 20 μm .

Die gewünschte Dosis des Wirkstoffes und die angestrebte Fläche der Dosisseinheiten bestimmen letztlich die Dicke der Schicht, wobei der Feuchtigkeitsgehalt der Beschichtungsmasse und der fertigen Beschichtung zu berücksichtigen sind.

Im Rahmen der Erfindung ist es auch möglich, die Beschichtungsmasse zu einer wirkstoffhaltigen Folie zu verarbeiten und diese anschließend, gegebenenfalls unter Verwendung eines physiologisch einsetzbaren inerten Klebstoffes, auf das Trägermaterial aufzukaschieren. Diese Ausführungsform kommt insbesondere dann in Betracht, wenn die wirkstoffhaltige Beschichtung eine größere Dicke aufweisen soll, so daß die Verarbeitung zu einer Folie möglich und sinnvoll ist.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform ist besonders geeignet für Arzneimittel, welche niedrig dosiert verabreicht werden, d.h. bei welchen die Einzeldosis für die orale Applikation zwischen 0 mg (Placebo) und etwa 20 mg liegt. Geeignete Arzneimittelwirkstoffe finden sich in allen Bereichen der oralen Therapie; hervorzuheben sind u.a. Analeptika, Antibiotika, Antidiabetika, Antiemetika, Antiepileptika, Antihypertonika, Cortikoida, Geriatrika, Hypnotika, Cardiaka, Hypostatika und Biowirkstoffe.

Die Beschichtung kann einen oder mehrere Arzneimittelwirkstoffe enthalten. Falls bei Verwendung mehrerer Wirkstoffe diese nicht ohne weiteres miteinander verträglich sind, ist es bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform möglich, die Beschichtung in mehreren Schichten unterschiedlicher Zusammensetzung aufzubringen und die Wirkstoffe dadurch voneinander zu trennen, wobei erforderlichenfalls eine wirkstofffreie Zwischenschicht vorgesehen werden kann. Weiterhin ist es möglich, über der wirkstoffhaltigen Schicht noch eine weitere Schutzschicht vorzusehen, welche den/die Wirkstoff(e) gegen eine Berührung mit der Atmosphäre und/oder gegen Licht schützt. In diesen Fällen muß die Schutzschicht demgemäß luft- und feuchtigkeitsundurchlässig und/oder durch Zusatz entsprechender Farbstoffe bzw. Pigmente lichtundurchlässig sein.

Weiterhin kann durch entsprechenden Aufbau der Beschichtung die Wirkstoffabgabe nach Verabreichung des Arzneimittels gesteuert werden. Beispielsweise ist es möglich, eine Wirkstoffschicht

zwischen mindestens zwei weiteren Schichten anzuordnen, welche die Wirkstoffresorption im Magen/Darmtrakt in an sich bekannter Weise steuern. Dabei kann die Wirkstoffschicht z.B. zwischen zwei säureunlöslichen Schichten angeordnet werden, so daß bei Verabreichung der Magen passiert wird und die Resorption erst im Darmtrakt erfolgt. In ähnlicher Weise können unterschiedliche Wirkstoffe in verschiedenen Schichten übereinander auf die Trägerfolie aufgebracht werden, damit die Resorption nacheinander und/oder verzögert erfolgt. Ähnliche pharmakokinetische Effekte lassen sich durch das Einarbeiten (z.B. Suspendieren) von unterschiedlich vorbehandelten mikroverkapselten Wirkstoffen erzielen.

Die Aufbringung der wirkstoffhaltigen Beschichtungen auf den Träger, z.B. ein Release-Papier oder eine Release-Kunststoffolie, erfolgt vorzugsweise mit Hilfe eines Glattwalzen-Beschichtungsverfahrens. Die vorzugsweise auf ca. 60 bis 80°C erwärmte Beschichtungsmasse wird dabei an einem geschlossenen Auftragsystem auf eine beheizte Walze in dünner Schicht übertragen. Mit verzögertem Gleichlauf in bestimmten wählbaren Verhältnissen wird die Masse auf eine parallel angeordnete Walze übertragen, wobei eine Reduzierung der Schichtdicke im Verhältnis 1:2 bis 1:10 erfolgen kann, wodurch gleichzeitig die Toleranzen bei der Auftragung um diese Faktoren verringert werden. Im Gleichlauf erfolgt dann über ein weiteres Walzensystem die Beschichtung des Trägermaterials. Bei einer Anpassung der Wirkstoffbeschichtungsmasse an den Release-Wert des Trägermaterials kann auf den Zusatz eines Klebemittels völlig verzichtet werden. Gegebenenfalls können jedoch auch geeignete Haftvermittler zugesetzt werden.

Bei Aufbringung mehrerer Schichten, wie dies oben bereits beschrieben wurde, werden diese nacheinander aufgebracht, wobei ggf. jede Beschichtung zuvor eine Trocknungsstation durchläuft. Diese kann beispielsweise aus einem temperierten Walzenpaar und einem in Sektionen steuerbaren Trockentunnel bestehen. Nach dem letzten Beschichtungsvorgang wird das beschichtete Material auf Rollen aufgewickelt.

Die wirkstoffhaltige Beschichtung wird anschließend in Dosisseinheiten vorzerteilt, welche ähnlich wie Haftetiketten vom Trägermaterial abziehbar sind. Normalerweise wird diese Vorzerteilung beim Arzneimittelhersteller erfolgen, es ist jedoch auch denkbar, das beschichtete Material beispielsweise an Krankenhäuser oder Apotheken auszuliefern, wo dann die Vorzerteilung dosisabhängig oder auch individuell nach ärztlicher Vorgabe durchgeführt werden kann.

Die Vorzerteilung erfolgt in besonders einfacher Weise durch Stanzung, wobei es möglich ist, diesen Schritt mit der Bedruckung des Trägermaterials zu kombinieren. In vielen Fällen wird es allerdings günstiger sein, die Bedruckung des Trägermaterials vor der Beschichtung vorzunehmen.

Vor oder besser nach Vorzerteilung der wirkstoffhaltigen Beschichtung in Dosiseinheiten wird das beschichtete Trägermaterial zu gebrauchsfertigen Abschnitten zerschnitten, welche eine bestimmte Anzahl von Dosiseinheiten enthalten. Es ist auch denkbar, das Material auf Rollen zu schmalen Bändern zu zerschneiden. Von einer solchen Einzelrolle können dann die einzelnen Dosiseinheiten ähnlich wie einzelne Haftetiketten abgezogen werden.

Vorstehend wurde die Erfindung im wesentlichen im Zusammenhang mit Arzneimitteln beschrieben, worauf sie jedoch keineswegs beschränkt ist. Beispielsweise lassen sich in derselben Weise auch Dosierungsformen für chemische Reagentien, Aromastoffe und dergleichen herstellen.

Zur näheren Erläuterung der Erfindung sollen die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen.

Beispiel 1

Herstellung eines Cardiakum

Zum Naßauftrag auf ein Releasepapier (Silikonpapier mit einem Flächengewicht von 100 g/m²) wurde eine Beschichtungsmasse gemäß folgender Rezeptur hergestellt:

Gelatine	10,0 Gew.-Teile = 22,22%
Kartoffelstärke	3,0 Gew.-Teile = 6,67%
Glycerin	1,5 Gew.-Teile = 3,33%
Titandioxid	0,3 Gew.-Teile = 0,67%
α -Acetyldigoxin	0,2 Gew.-Teile = 0,44%
Wasser	30,0 Gew.-Teile = 66,67%

Diese Beschichtungsmasse wurde in einer Schichtdicke von 90 g/m² mittels Walzen auf das Releasepapier aufgebracht. Nach dem Trocknen wies die Beschichtung einen Restwassergehalt von 11,76% auf. Das Beschichtungsgewicht lag bei 34 g/m², was einem Arzneimittelanteil von 0,4 g/m² entspricht. Ein Abschnitt von 2 × 2,5 cm = 5 cm² (entsprechend den Abmessungen einer üblichen Briefmarke) enthält 0,2 mg α -Acetyldigoxin, was mit dem Gehalt der handelsüblichen Tabletten übereinstimmt.

Beispiel 2

Herstellung eines Contraceptivum

Zum Naßauftrag auf ein Releasepapier (einseitig siliconisiertes Papier von 110 g/m²) wurde eine Beschichtungsmasse von schleimartiger Konsistenz nach folgender Rezeptur hergestellt:

Gelatine	10,00 Gew.-Teile = 22,222%
Maisstärke	3,17 Gew.-Teile = 7,044%
Glycerin	1,50 Gew.-Teile = 3,333%
Titandioxid	0,30 Gew.-Teile = 0,667%
Levonorgestrel	0,03 Gew.-Teile = 0,067%
Wasser	30,00 Gew.-Teile = 66,663%

Die Beschichtungsmasse wurde mittels eines Walzenübertragungsverfahrens mit einem Beschichtungsgewicht von 45 g/m² auf das Releasepapier aufgebracht. Nach dem Trocknen wies die Beschichtung einen Restwassergehalt von 11,76% auf. Bei einem Beschichtungsgewicht von 17 g/m² betrug der Arzneimittelanteil 0,03 g/m².

Ein Abschnitt von 2,5 × 4 cm bzw. zwei Abschnitte von 2,5 × 2 cm = 10 cm² enthalten somit 0,03 mg Levonorgestrel, was dem Gehalt der handelsüblichen Dragees entspricht.

Ansprüche

1. Darreichungs- und Dosierungsform für Arzneimittelwirkstoffe, Reagentien oder dergleichen in Form eines folienförmigen Trägermaterials mit einer wirkstoffhaltigen Beschichtung, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein Releasepapier, ein Releasefilm oder eine Releasefolie ist und daß das Trägermaterial einseitig mit der wirkstoffhaltigen Beschichtung versehen ist, welche nach Vorzerteilung in Dosiseinheiten von dem Trägermaterial dosisweise abziehbar ist.

2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägermaterial ein silicon- oder wachsbeschichtetes Releasepapier ist.

3. Darreichungsform nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Beschichtung durch Stanzung in Dosiseinheiten vorzerteilt ist.

4. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung einen oder mehrere Arzneimittelwirkstoffe enthält.

5. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung wasserlösliche Quellstoffe als polymere Filmbildner und gegebenenfalls Weichmacher enthält.

6. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Viskositätseinstellung polymere Quellstoffe enthält, welche gleichzeitig als Haftvermittler dienen können.

7. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung in mehreren Schichten unterschiedlicher Zusammensetzung aufgebracht ist.

8. Darreichungsform nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß miteinander inkompatible Wirkstoffe in getrennten Schichten nacheinander auf das Trägermaterial aufgebracht sind.

9. Darreichungsform nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine Wirkstoffschicht zwischen mindestens zwei weiteren Schichten angeordnet ist, welche die Wirkstoff-Resorption im Magen/Darmtrakt in an sich bekannter Weise steuern.

10. Darreichungsform nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß über der Wirkstoffschicht eine weitere Schicht aufgebracht ist, die den Wirkstoff gegen Berührung mit der Atmosphäre und/oder gegen Licht schützt.

11. Darreichungsform nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Rückseite des Trägermaterials mit die Wirkstoffzusammensetzung und/oder deren Einnahme betreffenden Informationen bedruckbar ist.

12. Verfahren zur Herstellung der Arzneimittel-darreichungsform der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirkstoffhaltige Zusammensetzung mit Hilfe von Walzen auf die nichthaftend ausgerüstete Seite eines Releasepapiers, eines Releasefilms oder einer Releasefolie aufbringt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL4)
A	DE-A-2 746 414 (E. GERLACH GmbH CHEMISCHE FABRIK) * Seite 8, Zeile 11 - Seite 9, Zeile 5; Seite 10, Zeile 7 - Seite 12, Zeile 3; Ansprüche 1-15 *		A 61 K 9/20 A 61 K 9/70
A	EP-A-0 019 929 (J. & W. DUDZIK) * Ansprüche 1-11 *		
A	FR-A-1 382 158 (CIBA S.A.) * Seite 1, rechte Spalte, Zeile 6 - Seite 2, rechte Spalte, Zeile 25 *		
A	DE-A-1 947 684 (E. PFANSTIEL) * Ansprüche 1-4 *		
A	GB-A-2 022 999 (G.T. CULPITT & SON LTD) * Seite 1, Zeilen 23-92 *		
P,A	EP-A-0 219 762 (DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH) * Ansprüche 1-5 *		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL4)
			A 61 K A 61 L A 61 J
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 09-12-1987	Prüfer TZSCHOPPE, D. A.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	



PATENT NO EP(UK) 0 259 749

THE BRITISH LIBRARY
SCIENCE REFERENCE AND INFORMATION SERVICE

**TRANSLATION OF EUROPEAN PATENT (UK)
UNDER SECTION 77(6) (a)**

Date of Publication of the Translation 11.9.91

For official use

Your reference

Notes

Please type, or write in dark ink using CAPITAL letters.

A prescribed fee is payable with this form. For details, please contact the Patent Office (telephone 071-829 6910).

Paragraph 1 of Schedule 4 to the Patents Rules 1990 governs the completion and filing of this form.

This form must be filed in duplicate and must be accompanied by a translation into English, in duplicate, of:

- the whole description
 - those claims appropriate to the UK (in the language of the proceedings)
- including all drawings, whether or not these contain any textual matter but excluding the front page which contains bibliographic information. The translation must be verified to the satisfaction of the Comptroller as corresponding to the original text.

The
**Patent
Office**

**Filing of translation of
European Patent (UK) under
Section 77(6)(a)**

Form 54/77

Patents Act 1977

① European Patent number

- 1 Please give the European Patent number: 0,259,749

② Proprietor's details

- 2 Please give the full name(s) and address(es) of the proprietor(s) of the European Patent (UK):

Name Desitin Arzneimittel GmbH

Address Weg beim Jäger 214,
W-2000 Hamburg 63
Germany

Postcode

ADP number
(if known):

③ European Patent Bulletin date

- 3 Please give the date on which the mention of the grant of the European Patent (UK) was published in the European Patent Bulletin or, if it has not yet been published, the date on which it will be published:

Date

14th August, 1991

(day month year)

Please turn over ➞

BEST AVAILABLE COPY

④ Agent's details

- 4 Please give name of agent (if any):
SANDERSON & CO.

⑤ An address for service in the United Kingdom must be supplied.

⑤ Address for service

- 5 Please give a name and address in the United Kingdom to which all correspondence will be sent:

Name Sanderson & Co.

Address 34 East Stockwell Street,
Colchester,
Essex

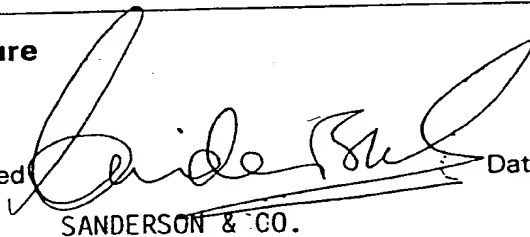
Postcode C01 1ST

ADP number
(if known) 1446001

Signature

Please sign here →

Signed


SANDERSON & CO.

Date 26th July, 1991
(day month year)

Reminder

Have you attached:

- ☒ one duplicate copy of this form?
- ☒ two copies of the translation (verified to the satisfaction of the Comptroller)?
- ☐ any continuation sheets (if appropriate)?

BEST AVAILABLE COPY

IN THE MATTER OF:
European Patent No. 0,259,749

DECLARATION

I, ELIZABETH ANNE O'DONOVAN, M.A., Technical Translator, of Burravoe Limited, 34 East Stockwell Street, Colchester, Essex CO1 1ST, England, hereby declare:

1. That I am competent in the English and German languages;
2. That the attached document is, to the best of my knowledge and belief, a true and exact translation, from German into English of a document furnished to me as the authentic text of the European Patent identified above.

Declared at 34, East Stockwell Street, Colchester, Essex,
this 22nd day of July 1991.

Elizabeth Anne O'Donovan
ELIZABETH ANNE O'DONOVAN

BEST AVAILABLE COPY

Pharmaceuticals may be administered orally in the form of powders, drop solutions or syrups. As, however, it is difficult to give an exact dosage with these dispensing forms, manufacturers generally prefer forms of medication containing an exact dosage, such as pills, dragées or capsules. Reagents and other active substances, e.g. sweeteners or aromatics, are also frequently put in pill form in order to provide an exact dosage. The manufacturing technology for pills, dragées, capsules and the like has been matured to a large extent, but there are a number of system-related disadvantages which cannot be disregarded.

For low-dosage active substances, a large amount of auxiliary substances have to be added in order to produce an individual dosage size that can be handled easily. In addition, it is practically impossible to mark individual pills or dragées precisely. As a result, press-through packages (blister packages) have become accepted: they contain a number of pills, dragées or capsules, and the required information is printed on them in particular the name of the preparation. Naturally, an additional procedure is required to manufacture such packages, and outer packagings are necessary in the form of folding boxes which have a great deal of empty space and, thus, occupy additional storage space. An especially serious disadvantage of dragées and capsules is that it is almost impossible to divide them, i.e. the smallest dosage is predetermined. It is also difficult to divide pills exactly; at best, only larger pills having a notch as set fracture spot can be divided, in which case unequal fragments frequently result.

Attempts have already become known to create a new form of presentation, consisting of foils containing active substances, for the oral administration of pharmaceuticals. According to BE-A-637 363, a paper-like carrier material made of insoluble cellulose fibres is impregnated with a solution containing an active substance or coated with same by means of deposition or spreading and a measured dosage is achieved by perforating the carrier foil like a sheet of stamps. The incorporation of pharmaceutical active substances into foil formers is known from DE-OS-24 32 925 and 24 49 865, the foil formers preferably being water-soluble compounds such as methyl and ethyl cellulose, but especially hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose or methyl hydroxypropyl cellulose. The foils manufactured in this way and containing an active substance can likewise be divided into dosages by perforating them into individual sections. It is further known from DE-A-27 46 414 to combine such dosage foils with other active-substance-containing or active-substance-free foils into dosage laminates. Incompatible active substances can thus be processed or the dissolution velocity influenced. These laminates are used altogether in the form of dosage units.

These proposals have not been accepted in the profession or mentioned in the most recent "Arzneiformenlehre" (Study of Forms of Medication) text-book by P.H. List, 4th edition, Stuttgart, 1985. This is obviously because it is not possible, with the proposals which have become known up to now, to obtain the weight consistency and distribution of the active substance demanded today. For example, the Pharmakopoea Europae sets standards for

the uniformity of the weight of forms of medication measured in individual dosages, these forms of medication being scaled in % relative to the average weight in each case, in accordance with maximum permitted deviations. This requirement is generally ± 5 to 10 % at most. In the case of solid forms of medication, there are also corresponding values for other parameters, such as disintegration time and dissolution velocity.

The above-mentioned prior-art proposals result in products that are inadequately accepted by patients (e.g. paper sections can be swallowed only with difficulty) and do not permit an exact dosage per unit of area, as is absolutely necessary. Where the active substance is incorporated in a foil, it is not only the measurement of exact dosages which causes problems, another fundamental disadvantage is that a corresponding foil has to be separately manufactured for each active substance, so that the manufacturing process is not profitable.

In contrast to this, the aim of the invention is to create a "two-dimensional" presentation and dosage form which does not display the disadvantages mentioned, can be manufactured easily and can be adapted very flexibly to the requirements of the market and of different active substances.

The subject of the invention is a presentation and dosage form for pharmaceutical active substances, reagents or the like in the form of a foil-like carrier material with an active substance-containing coating, said presentation form being characterized in that the carrier material is a release paper, a release film or a release foil and that the carrier material is provided on one side with the active substance-containing coating, which can be removed dosewise from the carrier material following prior division into dosage units.

The presentation form according to the invention exhibits a number of important advantages:

- Since the carrier, unlike previously known embodiments, does not constitute part of the presentation form, it can exhibit the necessary strength without impairing the acceptance of the pharmaceutical by the patient,
- in the case of highly-effective pharmaceuticals, the layer containing the active substance may be very thin, because the carrier material guarantees adequate mechanical strength,
- using modern coating processes, the coating containing the active substance can be applied in a constant layer thickness so that the required tolerances can be observed,
- if sterilisation is necessary, it can be carried out without difficulty by means of radiation treatment because of the small layer thickness,
- diverse information can be printed on the front, and especially the back, of the carrier,
- because of the relatively large area of, for example, 4 to 10 sq.cm, detailed information for the consumer can be printed on the uncoated carrier material or afterwards,

- an appropriate pre-division allows for a flexible design of the dosage units, so that only one product has to be manufactured for the different dosages (e.g. for adults and children); if necessary, this pre-division can also be carried out later in the pharmacy or hospital in accordance with the doctor's instructions.

Furthermore, in common with the previously described presentation forms in foil form, the foil manufactured according to the invention also has the advantage of requiring an extremely small amount of space. For example, instead of folding boxes, pouches or bags made of plastics film or plastics coated paper, into which the product is sealed, may be used, similar to moist refreshment towelettes.

The most varied materials can be used as carrier material, e.g. papers weighing approximately 80 to 120 and preferably 100 g/m², plastics films or foils based on polyethylene, polyvinylchloride, polyvinylidenechloride, polyester and other inert polymers or thin metal foils, e.g. those made from aluminium. Preferred are siliconized papers, which are commercially available in different qualities and which are in particular used for covering self-adhesive products, such as plasters, adhesive strips or adhesive labels. The wax- or paraffin-coated release papers - likewise suitable per se - have largely been replaced in the profession by papers coated with inert silicones. When only one side of the carrier foil is coated with the active substance, only this side needs to be provided with a non-adhesive coating. The back surface should preferably be such that it can be easily and durably printed with different types of information.

The possibility of printing on the front and back of the carrier foil is a particular advantage of the form of presentation according to the invention. For example, the name, information on the contents and dosage specifications can be printed on the foil. The entire contents of an enclosed leaflet may even be printed on the back of the foil, with the result that a separate leaflet - which is often lost - is superfluous. With pharmaceuticals which have to be taken regularly, for example with hormonal contraceptives, the entire administration schedule can be printed on the foil, guaranteeing a simple intake check. Since the individual dosage units are removed from the carrier, the latter remains in existence until the drug has been completely used up and none of the printed information is lost.

An aqueous composition which is physiologically inert and whose individual components are suitable for pharmaceuticals or food-stuffs is used for the coating substance containing the active substance. It can be constituted by water-soluble swelling substances such as polymeric film formers, preferably gelatines, celluloses or hemicelluloses, swelling or soluble starches. Preferably further softeners are added, especially polyhydric alcohols such as glycerin or sorbitol. Polymeric swelling substances, preferably alginates, pectins, chitins, lecithins or polyethylene glycols, are used to set the desired viscosity of the coating substance, which has a consistency similar to slime. The latter substances can simultaneously serve as adhesion promoters. On the other hand, water-soluble synthetic or natural

resins or gums or gum arabic may also be added to improve the adhesion of the coating to the carrier material. Finally, preservatives, such as p-hydroxybenzoic acid ester, dyes (food dyes), pigments, such as titanium dioxide, or aromatics and sweeteners can be added as well.

Coating substances with a water content of approximately 50 % and a viscosity of approximately 30 to 10,000 cPs have proven especially suitable. The formulation and manufacturing process is similar to that of a medicinal syrup in which the active substance or the combination of active substances is dissolved or uniformly dispersed. The coating substance must have an adequate homogeneity and galenical stability to guarantee that the active substance content of the finished coating is uniform.

The following basic formulation has proved satisfactory:

gelatine	8 to 10 g
starch	3 to 8 g
glycerin	1 to 2 g
water	30 to 50 g

The active substance is dissolved or dispersed in this base substance. If a dispersion is used, the active substance has to consist of extremely small particles in order for it to be distributed uniformly. The preferred average particle size lies in the range from approximately 1 to 20 μm .

In the final analysis, the thickness of the coating is determined by the desired dosage of the active substance and the desired area of the dosage units, the moisture content of the coating substance and of the manufactured coating having to be taken into account as well.

It is also possible within the scope of the invention to process the coating substance to an active-substance-containing foil and to subsequently laminate same on to the carrier material, optionally using a physiologically usable, inert adhesive. This embodiment is in particular usable if the active-substance-containing coating is to have a greater thickness, so that processing to a foil is possible and sensible.

The form of presentation according to the invention is particularly suitable for pharmaceuticals administered in low dosages, i.e. where the individual dosage for oral application lies between 0 mg (placebo) and approximately 20 mg. There are suitable pharmaceutical active substances in all fields of oral therapy; the following, among others, should be emphasised: analeptics, antibiotics, antidiabetics, antiemetics, anti-epileptics, anti-hypertensive pharmaceuticals, corticoids, geriatrics, hypnotics, cardiac pharmaceuticals, hypostatics and bioactive substances.

The coating can contain one or more pharmaceutical active substances. Where several active substances are used which are not immediately compatible, it is possible, using the form of presentation according to the invention, to apply the coating in several layers of differing composition and in this way to separate the active substances from one another, in which case an intermediate layer not containing an active substance can be provided if

required. Furthermore, it is possible to cover the layer containing the active substance with a further protective layer which protects the active substance(s) against contact with the atmosphere and/or against light. Consequently, in these cases the protective layer has to be impermeable to air and moisture and/or, through the addition of appropriate dyes or pigments, impermeable to light.

Moreover, if the coating is properly structured, the dispensing of the active substance can be controlled after the pharmaceutical is administered. For example, it is possible to place a layer containing an active substance between at least two other layers which control the absorption of the active substance in the gastro-intestinal tract in a known manner. The layer containing the active ingredient can be placed, for example, between two acid-insoluble layers so that the pharmaceutical passes through the stomach when administered and is only absorbed in the intestinal tract. In a similar manner, different active substances can be deposited in different layers, one on top of the other, onto the carrier foil, so that they are absorbed one after the other and/or their absorption is delayed. Similar pharmacokinetic effects can be attained by incorporating (e.g. suspending) differently pre-treated, microencapsulated active substances.

The application of the active-substance-containing coatings to the carrier, e.g. a release paper or release plastics foil, preferably takes place with the aid of a smooth roll coating process. The coating substance preferably heated to approximately 60 to 80°C is thereby applied in thin coating form using a closed application system on a heated roller. With delayed synchronism in specific selectable ratios, the material is transferred to a parallel roller, whereby a reduction of the coating thickness in a ratio 1:2 to 1:10 can take place, so that simultaneously the tolerances during application are reduced by these factors. The coating of the carrier material takes place synchronously by means of a further roller system. On adapting the active substance coating material to the release value of the carrier material, there is no need to add an adhesive. However, optionally suitable adhesion promoters can be added.

Where several layers are applied, as has already been described above, they are applied one after the other and, if necessary, each coating is run through a drying station before-hand. For example, this drying station can consist of a heat-treated pair of rollers and a drying tunnel controllable in sections. Following the last coating cycle the coated material is wound onto rollers.

The active-substance-containing coating is then pre-divided into dosage units which can be drawn off in the same way as adhesive labels from the carrier material. Normally, this pre-division is carried out by the pharmaceutical manufacturer, but it is also conceivable that the coated material can be delivered to hospitals or pharmacies, for example, where it can be pre-divided on a dosage-related basis or even individually in accordance with the doctor's instruction.

This pre-division can be carried out in an especially simple manner, by perforation or punching, in which case it is possible

to combine this step with the printing of the carrier material. In many cases, however, it will be better to print the carrier material before applying the coating.

Before, or better after, the pre-division into dosage units of the coating containing the active substance, the coated carrier material is cut into ready-to-use sections containing a specific number of dosage units. It is also conceivable that the material can be cut into narrow strips on rollers. The individual dosage units can then be pulled off such an individual roll, just like adhesive labels.

The invention has essentially been described above in connection with pharmaceuticals, but it is by no means restricted to them. For example, dosage forms for chemical reagents, aromas and the like can also be manufactured in the same way.

The following embodiment is intended to explain the invention in more detail.

Example 1:

Preparation of a Cardiac

For wet application to a release paper (silicone paper with a weight per unit area of 100 g/m^2) a coating material was prepared in accordance with the following formulation:

gelatine	10.0	parts	by	weight	=	22.22%
potato starch	3.0	"	"	"	=	6.67%
glycerol	1.5	"	"	"	=	3.33%
titanium dioxide	0.3	"	"	"	=	0.67%
α -acetyldigoxin	0.2	"	"	"	=	0.44%
water	30.0	"	"	"	=	66.67%

This coating material was applied to the release paper in a coating thickness of 90 g/m^2 by means of rollers. After drying, the coating had a residual water content of 11.76%. The coating weight was 34 g/m^2 , which represents a pharmaceutical proportion of 0.4 g/m^2 . A portion $2 \times 2.5 \text{ cm} = 5 \text{ cm}^2$ (corresponding to the dimensions of a usual postage stamp) contains 0.2 mg of α -acetyldigoxin, which corresponds to the content of commercially available tablets.

Example 2:

Preparation of a Contraceptive

For wet application to a release paper (110 g/m^2 paper silicized on one side), a coating material with a slime-like consistency was prepared in accordance with the following formulation:

gelatine	10.00	parts	by	weight	=	22.222%
corn starch	3.17	"	"	"	=	7.044%
glycerin	1.50	"	"	"	=	3.333%
titanium dioxide	0.30	"	"	"	=	0.667%
levonorgestrel	0.03	"	"	"	=	0.067%
water	30.00	"	"	"	=	66.663%

The coating material was applied to the release paper with a coating weight of 45 g/m^2 using a roll transfer process. After drying, the coating had a residual water content of 11.76%. For a coating weight of 17 g/m^2 , the pharmaceutical proportion was 0.03 g/m^2 .

A portion of $2.5 \times 4 \text{ cm}$ or two portions of $2.5 \times 2 \text{ cm} = 10 \text{ cm}^2$ consequently contain 0.03 mg of levonorgestrel, which corresponds to the content of commercially available dragées.

CLAIMS

- 1) Presentation and dosage form for pharmaceutical active substances, reagents, aromas or the like in the form of a foil-like carrier material with an active-substance-containing coating, characterized in that the carrier material is a release paper, a release film or a release foil and that the carrier material is provided on one side with the active-substance-containing coating, which can be removed dosewise from the carrier material following prior division into dosage units.
- 2) Presentation form according to claim 1, characterized in that the carrier material is a silicone or wax-coated release paper.
- 3) Presentation form according to claims 1 or 2, characterized in that the active-substance-containing coating substance is pre-divided into dosage units by punching.
- 4) Presentation form according to one of claims 1 to 3, characterized in that the coating contains one or more pharmaceutical active substances.
- 5) Presentation form according to one of claims 1 to 4, characterized in that the coating contains water-soluble swelling substances as polymeric foil formers and optionally softeners.

- 6) Presentation form according to one of claims 1 to 5, characterized in that it contains, to set the viscosity, polymeric swelling substances, which can simultaneously serve as adhesion promoters.
- 7) Presentation form according to one of claims 1 to 6, characterized in that the coating is applied in the form of several layers having differing composition.
- 8) Presentation form according to claim 7, characterized in that incompatible active substances are applied one after the other as separate layers to the carrier material.
- 9) Presentation form according to claim 7, characterized in that an active substance layer is arranged between at least two other layers which control the absorption of the active substance in the gastro-intestinal tract in a manner known per se.
- 10) Presentation form according to claim 7, characterized in that a further layer is applied onto the active substance layer, said layer protecting the active substance against contact with the atmosphere and/or against light.
- 11) Presentation form according to one of claims 1 to 10, characterized in that the back of the carrier material can be printed with the active substance composition and/or information concerning the intake thereof.

- 12) Process for preparing the pharmaceutical presentation form according to claims 1 to 11, characterized in that an active-substance-containing composition is applied with the aid of rollers to the non-adhesively finished side of a release paper, a release film or a release foil.